Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses
München-Schwabing
Vorstand: Professor Dr. L. Singer.

Beitrag zur Histopathologie des primären Lungenkrebses

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Karl Graber
München

München 1938
Pilger-Druckerei G. m. b. H., Speyer a. Rh.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent: Professor Dr. Ludwig Singer

*

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Mai 1938

In Dankbarkeit
meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554005_0057

Beitrag zur Histopathologie des primären Lungenkrebses.

Es ist eine unbestrittene Tatsache, daß das primäre Lungen- und Bronchialcarcinom in den letzten Jahrzehnten eine erhebliche Zunahme erfahren hat. An Hand von ausführlichen Statistiken großer Kliniken und pathologischer Institute ist festgestellt worden, daß diese absolute Steigerung der primären Lungenkrebse nicht nur in Deutschland, sondern auch im übrigen Ausland beobachtet worden ist.

Über die Ursache der absoluten Zunahme der primären Lungenkrebse bestehen bei den einzelnen Autoren noch die größten Meinungsverschiedenheiten, jedoch kann man mit ziemlicher Sicherheit sagen, daß durch die Erfindung und Entdeckung moderner diagnostischer Hilfsmittel, wie sie vor allem die Röntgenstrahlen darstellen, die Zahl der richtig gestellten klinischen Diagnosen um ein Erhebliches gestiegen ist. Doch darf man nicht soweit gehen wie der Amerikaner *Fried,* der den Anstieg des Lungenkrebses mehr als scheinbar denn wirklich bezeichnet. Für das gehäufte Auftreten des Lungenkrebses führt er die verbesserten mikroskopischen Methoden, die gesteigerte Aufmerksamkeit auf diese Krankheit und die Verlängerung des durchschnittlichen Lebensalters und die damit verbundene Erreichung des Krebsalters an. Dazu ist zu sagen, daß wohl der bestehende klinische Befund oft nicht die Möglichkeit gab, ein Lungencarcinom einwandfrei zu diagnostizieren, den Statistiken der großen pathologisch-anatomischen Institute, denen wohl kaum die richtige Diagnose verborgen blieb, jedoch absolute Glaubwürdigkeit zukommt. Mit der Verlängerung des durchschnittlichen Lebensalters müßten alle Krebse anwachsen. Dies ist auch der Fall, aber der primäre Lungenkrebs zeichnet sich in seiner Zunahme anderen Krebsen gegenüber besonders stark aus. Auch hat man schon seit langen Jahren gerade auf das Ansteigen des Lungenkrebses sein Augenmerk gerichtet und seit jener Zeit müßte unbedingt ein Stillstand in der Zunahme eingetreten sein. Da auch dies nicht der Fall ist, so ist an einer absoluten Vermehrung des Lungenkrebses nicht zu zweifeln.

Unter dem weitgehenden Begriff des primären Lungencarcinoms werden im allgemeinen alle vom epithelialen Lungengewebe ausgehenden Geschwülste verstanden, so vor allen Dingen das Bronchialcarcinom. Streng genommen kann man von einem eigentlichen reinen „*primären Lungencarcinom*" nur sprechen und ist dieser Ausdruck nur dann anwendbar, wenn als Ausgangspunkt des Krebses das Epithel der Alveolen und vielleicht noch das der kleinsten Bronchiolen anzunehmen ist.

Nach *Lubarsch* kann der Lungenkrebs von 3 verschiedenen Stellen des Lungengewebes seinen Ausgang nehmen:

1. vom Zylinderepithel der Bronchien
2. vom Epithel der Bronchialschleimdrüsen
3. vom Epithel der Alveolen.

In den allermeisten Fällen nimmt das Carcinom seinen Ausgang vom Bronchialepithel und zwar ist der Ursprungsort meist in der Nähe des Hilus an oder etwas unterhalb der Abzweigung des Hauptbronchus oder an den Abgangsstellen kleinerer Bronchialäste. Bedeutend seltener ist die Genese des Krebses aus dem Epithel der Bronchialschleimdrüsen; in der Literatur sind mehrere Fälle beschrieben worden. Weitaus am seltensten ist die 3. Form, der vom Alveolarepithel ausgehende Krebs. Die Entstehung des Krebses vom Alveolarepithel ist heutzutage noch vielfach umstritten, manche Autoren lehnen sie ab.

Im Folgenden wird eine Beobachtung mitgeteilt, die am 3. 12. 1937 im pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses München-Schwabing zur Sektion kam. Das Ergebnis der sehr interessanten anatomischen Untersuchung ist geeignet, die alveoläre und multizentrische Entstehungsweise des Krebses in den Vordergrund zu stellen.

Aus der Krankengeschichte erfahren wir folgendes: 49jährige Köchin, als Kind Masern, Scharlach und Keuchhusten, bei 2 Schwestern Geisteskrankheiten. Von einer Lungenerkrankung oder einem Krebs war in der Familie nichts bekannt.

Juni 1937 heftige Kreuzschmerzen über den ganzen Rücken ausstrahlend. Der sie behandelnde Arzt konnte nichts besonderes finden. Da die Schmerzen aber weiterhin andauerten, suchte die Patientin die Münchener Poliklinik auf, wo eine Röntgenaufnahme der Wir-

belsäule und die Untersuchung von Nieren und Blase nichts besonderes ergab.

Im November 1937 plötzlich noch sehr unangenehme dauernde Kopfschmerzen über den ganzen Schädel ausstrahlend. Diese jeder Therapie trotzenden Kopfschmerzen, das nun auftretende Erbrechen und eine Gewichtsabnahme von ca. 15 kg ließen den Arzt die Einweisung der Patientin in das Krankenhaus unter der Diagnose „*Tumor cerebri*" als notwendig erscheinen.

Befund:

Guter Ernährungs- und Kräftezustand.

Kopf: Schädel überall klopfempfindlich, aber kein Druckschmerz. Nervenaustrittsstellen frei. Glotzaugen.

Lunge: Grenzen gut verschieblich, über beiden Lungen voller Klopfschall und Vesikuläratmen. Nirgends Rasselgeräusche. Kein Husten. Kein Auswurf.

Reflexe überall normal auslösbar. Die Blutuntersuchung zeigt außer einer beschleunigten Senkungsgeschwindigkeit nichts Besonderes.

Ich habe bei der Schilderung der Anamnese und des Befundes nur die für uns wichtigen Tatsachen gebracht.

Im Laufe der Behandlung nahmen die bestehenden Beschwerden nicht ab. Plötzlich zeigte die Patientin schwere psychische Störungen, war oft völlig desorientiert und verfiel immer mehr. Es traten Halluzinationen und eine Parese des linken Armes auf.

Die Untersuchung des Augenhintergrundes ergab Stauungspapillen beiderseits. Die Reflexe blieben sämtlich erhalten. Bei einer vorgenommenen Lumbalpunktion ergoß sich der Liquor im Strahl. Der Liquor selbst bot keinen pathologischen Befund.

Man entschloß sich schließlich zu einer Ventrikulographie. Die Röntgenaufnahmen ergaben, daß sich das Ventrikelsystem nicht mit Luft gefüllt hat. Die Luft befand sich zum Teil in den Subarachnoidalräumen. Es wurde angenommen, daß sich ein Hindernis gebildet hätte, das die Kommunikation zwischen Cisterne und Ventrikelsystem unterbricht. Man kam auf Grund dieses Befundes zu der Diagnose „*Hydrocephalus internus occlusus*".

Die Patientin zeigte zunehmende psychische und körperliche Verschlechterung und in einem Anfall höchster motorischer Unruhe trat der Exitus letalis ein.

Anatomische Diagnose Sektion Nr. 1418/37.

Diffuses multizentrisches Alveolarcarcinom der Lungen.
Dichtstehende miliare, teilweise konfluierende Carcinomknötchen in beiden Lungen.
Kirschgroße Carcinommetastase unter der Pleura des rechten Lungenunterlappens.
Carcinommetastasen im Gehirn.
Kirschgroßer Carcinomknoten medial vom Kopf des rechten Nucleus caudatus.
Mandelkerngroße Metastase in der Pons.
Kirschgroßer Carcinomknoten im Bereich des Gyrus frontalis dexter superior.
Größere Metastase an der Medialseite des rechten Scheitellappens.
Hirnödem.
Abplattung der Hirnwindungen.
Einpressung der Medulla oblongata und der unteren Kleinhirnabschnitte in das Foramen magnum.
Vereinzelte Lebermetastasen.
Schlaffes dilatiertes Herz.
Chronische Endometritits cervicalis.
Erosio der Portio.
Größere Retentionspfröpfe in den Tonsillen.
Hyperplasie der Tonsillen.
Linsengroßes Adenom der rechten Niere.

Sektionsbericht 1418/37 vom 3. 12. 1937.

Leiche einer Frau in mittleren Jahren in verhältnismäßig gutem Ernährungs- und Kräftezustand. In der Bauchhöhle liegen die Organe normal. Die Leber unter dem Rippenbogen. Zwerchfellstand rechts 4. Rippe, links 4. I. C. R.

Bei Eröffnung der Brusthöhle liegt der Herzbeutel in schmaler Dreiecksform vor. Seine Flüssigkeit ist nicht vermehrt. Beide Lungen sind sehr voluminös und an keiner Stelle mit der Brustwand verwachsen. In den Pleurahöhlen findet sich kein Erguß. Die Tonsillen sind stark vergrößert und entleeren auf Druck reichlich krümelige

gelbliche Massen, nach deren Entfernung kleine Hohlräume zurückbleiben.

Bifurkationslymphknoten und Paratracheallymphknoten sind makroskopisch ohne Einlagerungen.

Die Pleura beider Lungen ist glatt und spiegelnd. Durch die gesamte Pleura sieht man zahlreiche weißlich-rötliche Knötchen von hirsekorn-2 Markstückgröße durchscheinen. Auf dem Schnitt findet sich das Parenchym übersät mit zahlreichen hirsekorngroßen und größeren, teilweise konfluierenden Knötchen, deren Abgrenzung gegen das Parenchym keine ganz scharfe ist. Die Herde sind etwas über die Oberfläche erhaben. Das ganze Schnittbild bietet den Eindruck zahlreicher bronchopneumonischer Herde. Außerdem sieht die Schnittfläche schleimig-glasig aus. Mit dem Messer läßt sich Schleim in geringer Menge abstreifen.

Im rechten Lungenunterlappen findet sich dicht unter der Pleura ein kirschgroßer gelblicher Knoten, über dem die Pleura strahlig eingezogen ist. Der Blutgehalt in beiden Lungen ist vermehrt, die Unterlappen sind hochgradig blutüberfüllt. Die Bronchien und Lungenarterien sind bis in die kleinsten Verzweigungen frei. Die Hiluslymphdrüsen sind etwas vergrößert und zeigen neben anthrakotischen Einlagerungen auch rötlich weißliche. Besonders dicht erscheinen die eben beschriebenen kleineren Herde nahe der Pleura.

Die Milz ist nicht vergrößert. Gallenwege durchgängig. In der Leber finden sich besonders dicht unter der Oberfläche vereinzelte bis bohnengroße weißliche Knoten. Die Läppchenzeichnung der Schnittfläche ist deutlich. Die Nieren mit leicht abziehbarer Faserkapsel und deutlicher Mark-Rindenzeichnung. In der rechten Niere findet sich dicht unter der Oberfläche ein etwa linsengroßes weißliches Knötchen. Der Uterus ist in der Umgebung des äußeren Muttermundes gerötet, die Cerviv ist erweitert mit geröteter Schleimhaut. Adnexe o. B.

Nach Entfernung des Schädeldaches erscheint die Dura gespannt. Die Gehirnwindungen sind abgeplattet. Die Medula oblongata und Teile des Kleinhirns sind in das Foramen magnum hineingepreßt, wodurch eine circuläre Druckfurche im Bereich der unteren Kleinhirnabschnitte entstanden ist.

In der Substanz des Gehirns finden sich mehrere stark hämorrhagische Knoten eingelagert, ein kirschgroßer im Bereich des Gyrus

frontalis dexter superior, ein etwa pflaumengroßer an der Medialseite des rechten Scheitellappens, ein ebenfalls kirschgroßer Knoten medial vom Kopf des Nucleus caudatus rechts. Ebenso findet sich in der Pons ein mandelkerngroßer hämorrhagischer Knoten. Der innere und äußere Liquor ist vermehrt. Die Hirnbasisgefäße sind zart. Die Gehirnventrikel sind etwas erweitert.

Histlogischer Befund:

Es wurden histlogisch verarbeitet:

1. Große Übersichtsschnitte der Ober- und Unterlappen.
2. Schnitte aus beiden Oberlappen.
3. Schnitte aus beiden Unterlappen.
4. Schnitte aus den hilusnahen Abschnitten beider Lungen.
5. Metastasen aus Großhirn und Pons.
6. Metastasen in der Leber.

Bei Übersichtsschnitten der einzelnen Lungenlappen ist die Struktur als solche erhalten und deutlich erkennbar. Im Gewebe regelmäßig verteilt sind kleinere oft kreisrunde solitäre, teilweise konfluierende und größere Herde eingelagert. Die kleinen solitären Herde sind in Pleuranähe dichter angeordnet. Größere Einlagerungen entstehen durch den Zusammenfluß mehrerer kleinerer Geschwulstinfiltrate, welche die Alveolen dicht ausfüllen und damit ganze Alveolarbereiche einbeziehen. In der Umgebung und zwischen den einzelnen Herden sieht man noch ganze Lungenalveolen. Sie sind rund, teils aber auch kleeblattähnlich und oft zu bizarren Formen verzogen und umgestaltet. Größtenteils sind sie leer, manchmal mit einer eiweißartigen oder schleimigen homogenen Masse ausgefüllt, die sich mit H. E. bläulich-rosa färbt. Die Alveolarsepten sind verdickt und sehr blutüberfüllt, besonders in den von der Geschwulst ergriffenen Bezirken. In der Hilusgegend sind mehrere Lymphknoten vollkommen von Geschwulstmassen durchsetzt.

Die großen Bronchien sind fast leer, ihr Epithel ist erhalten und sie sind nicht verändert. Auf einem der großen Lappenschnitte konnte ich einen Bronchus ziemlich weit bis in seine kleineren Verzweigungen verfolgen. Das Epithel zeigte außer einer geringen Abhebung von der Wandung keine Veränderungen; auch die Wandung der Bronchien selbst wies keine Geschwulstinfiltration auf. Die ganze

Lunge zeigte sich sehr blutreich, die Gefäße waren meist erweitert und prall mit Blut gefüllt, ihr Endothel war nicht verändert. Das Stroma zeigte besonders in der Hilsusgegend starke anthrakotische Pigmenteinlagerungen. Oft ist der Blutgehalt in den von der Geschwulst ergriffenen Bezirken so stark, daß man an das Bild einer hämorrhagischen Pneumonie erinnert wird. Einen Schluß auf eine Mißbildung lassen weder die größeren noch die kleineren Bronchien zu. Sie zeigen in ihrem Verlauf und in ihrer Form keine Abweichungen von der Norm, soweit dies bei der schwachen Vergrößerung zu erkennen ist. Auch das übrige Lungengewebe zeigt nichts, was auf eine Fehlanlage hindeuten könnte. Bei der van Gieson-Färbung erscheint die Pleura etwas verdickt. Die Elastikafärbung läßt das elastische Fasergerüst der Lunge deutlich hervortreten; besonders das der Alveolen in den von der Geschwulst ergriffenen Bezirken. Es scheint hier verdickt und die Regelmäßigkeit des Baues ist nicht immer ganz eingehalten. Manchmal sind die Fasern jäh unterbrochen und nehmen dann Zick-Zack-Form an. Die bronchialen Schleimdrüsen zeigen sich nicht von der Geschwulst ergriffen.

Schnitte aus den Oberlappen. Das histopathologische Bild bei stärkerer Vergrößerung zeigt die Alveolen von Geschwulstmassen ausgefüllt, sie bieten fast das Bild einer krebsigen Pneumonie. Daneben findet man aber wieder einzelne Alveolen, besonders in der Peripherie der Lungenlappen, welche nur krebsige Veränderung der Innenwand aufweisen und offenbar keine sichtbaren Zusammenhänge mit den Nachbarherden haben. Zwischen diesen pleuranahen Infiltraten finden sich wieder Teile ganz normalen Lungengewebes. Das Stroma ist hier sehr blutreich. Die Innenwand der Alveolen ist mit einer Lage von meist einschichtigen hohen Zylinderzellen mit großen und länglichen oft kolbig aufgetriebenen Kernen ausgekleidet. Daneben auch kubische Zellen mit rundlichem Kern und spärlichem Protoplasma, eine neue Zellrasse ist hier enstanden. In den Lichtungen liegen abgestoßene, abgeschilferte Geschwulstzellen oder hat sich dieses neue Geschwulstepithel ganz von seiner Basalschicht abgelöst und liegt rosettenförmig verbacken im Innern der Alveolen. An manchen Stellen sind die Schichten der Zylinderzellen mehrzeilig, dabei sind die Zylinderzellen nicht mehr so regelmäßig gebaut und nehmen sehr verschiedene Formen an. Des öfteren kann man sehen, wie das Geschwulstepithel vom Rande der Alveole her in Form von

Zapfen in das Innere vordringt, dabei Bindegewebe hinter sich herzieht und auf diese Weise papilläre Wucherungen entstehen läßt. An diesen Stellen erscheinen die elastischen Fasern besonders verdickt und unregelmäßig angeordnet, sie sind hie und da eingerissen und mitten unter den Geschwulstzellen finden sich Fragmente von elastischen Fasern, wobei aber immer noch grob durch ihre Anordnung der Bau der Alveole erkennbar bleibt. Die größeren und kleineren Bronchien sind meist leer oder enthalten Schleim und einige Entzündungszellen. Ihr Epithel ist größtenteils intakt und in keiner Weise geschwulstartig verändert. Auch ist im Lumen der Bronchien nichts von Geschwulstzellen zu sehen. An einer Stelle war die Bronchialwand von Krebszellen zerstört und diese waren auch in das Innere des Bronchus eingedrungen, doch konnte man deutlich verfolgen wie diese Einwucherung erst sekundär erfolgt war; denn auch neben den eingedrungenen Krebszellen fand sich das Bronchialepithel unverändert. Auch in den hilusfernen Abschnitten der Bronchien und in ihren kleinsten Aufzweigungen waren nirgends carcinomatöse Veränderungen festzustellen.

Schnitte aus den Unterlappen boten ein ähnliches Bild. Der Blutreichtum und die Stauungserscheinungen treten hier noch in bedeutend verstärktem Maße hervor. Die von der Geschwulst ergriffenen Alveolen zeigen an ihrer Wandung ebenfalls vorwiegend kubische bis zylindrische Zellformen. Häufig fanden sich atypische Kernformen und zahlreiche Kernteilungsfiguren. Die papillären Wucherungen am Rande in der Lichtung der Alveole sind hier besonders deutlich. Auch große durch Krebszellen ausgekleidete Hohlräume, welche offenbar durch Einreißen oder Schwund der trennenden Septen mehrerer Alvoelen entstanden sind, was durch das Verhalten der elastischen Fasern bestätigt wird, sind anzutreffen. Auch hier sind die Bronchien intakt.

In der Peripherie, wo kleine Bronchialverzweigungen das carcinomatös veränderte Alveolargebiet durchziehen, kann man deutlich ihr unversehrtes Epithel von dem Geschwulstepithel der Alveolen unterscheiden. In den Lymphbahnen sind öfters Carcinomzellen zu sehen, auch die subpleuralen Lymphbahnen enthalten solche. Auch in den Blutgefäßwandungen sieht man einzelne, wennn auch spärlich, Carcinomzellen. In Pleuranähe sind ziemlich viele einzelstehende vom Carcinom befallene Alveolen mit hohen Zylinderzellen anzu-

treffen, in ihrer nächsten Umgebung fast völlig unverändertes Lungengewebe, dann wieder eine Geschwulstalveole. Zwischen den einzelnen Geschwulstalveolen besteht kein Zusammenhang. Die Hiluslymphknoten sind dicht durchsetzt von Krebszellen. Die Zellen haben hier große und vielgestaltige Kerne, mitunter sieht man auch Riesenzellbildungen mit mehreren Kernen und zahlreichen Teilungsfiguren. An einer Stelle findet sich starke fibröse Induration und kleinzellige Infiltration des Lungengewebes, dabei aber keinerlei Anhaltspunkte für eine spezifische Entzündung. In den Randabschnitten zeigt sich das Lungengewebe emphysematös gebläht und teilweise sind hier die Septen der Alveolen eingerissen.

Die hilusnahen Abschnitte zeigen besonders schön die Beschaffenheit der Bronchien und ihr intaktes Epithel. Das Epithel der Bronchialschleimdrüsen zeigt ebenfalls keinerlei pathologische Veränderungen, ihr Inhalt gibt die Mucikarminreaktion.

Die Metastase im Großhirn ist ziemlich scharf gegenüber dem umgebenden Hirngewebe abgegrenzt. Die zentralen Gebiete des Geschwulstknotens sind nekrotisch. In den Randpartien hat die Tochtergeschwulst papillären und polypösen Bau. Man sieht zahlreiche bindegewebige Zapfen und Schläuche, die am Rande mit einer meist einschichtigen Zellrasse besetzt sind. Die zentralen nekrotischen Massen bestehen in der Hauptsache aus zerfallenem Großhirngewebe, Gliazellen. Hie und da trifft man auch solitäre Riesenzellbildungen mit mehreren Kernen.

Die Metastase in der Pons zeigt ähnliche Verhältnisse wie die des Großhirns nur ist der Bau bei weitem unregelmäßiger und die Nekrose viel fortgeschrittener.

Die Lebermetastase zeigt ebenfalls teils papillären, teils polypösen Bau. Die vom Carcinom befallenen Partien sind ziemlich scharf vom gesunden Leberparenchym abgegrenzt, nur an sehr wenigen Stellen sieht man ihr infiltrierendes und destruierendes Wachstum. Man sieht zahlreiche Mitosen und Kernatypien. Die sehr starken bindegewebigen Züge werden von strangförmigen Carcinomzellzügen und Nestern durchzogen. An der Grenze von Carcinom zu normalem Leberzellparenchym sieht man oft dicht stehende lympho- und leukozytäre Zellinfiltrate.

Epikrise:

Die im November 1937 auftretenden Kopfschmerzen traten gegenüber den anfänglichen Kreuzschmerzen sehr in den Vordergrund und beherrschten völlig das Krankheitsbild. Bei der später erfolgten Krankenhausaufnahme bestärkten die starke Klopfempfindlichkeit des Schädels, der glotzende Blick und der erhobene Augenhintergrundbefund die anfänglich gestellte Diagnose „Tumor cerebri". Auch der weitere klinische Verlauf wies auf eine Neubildung im Cerebrum hin. Die Krankheitsdauer erstreckte sich knapp über ein halbes Jahr und führte unter raschem Verfall zum Exitus.

Die Sektion deckte in überraschender Weise ein doppelseitig diffuses, primäres, multicentrisches, infiltrierend wachsendes Lungencarcinom auf, welches als Alveolarcarcinom anzusprechen ist. Die Geschwulst metastasierte in die benachbarten Lymphdrüsen, in die Leber und in das Groß- und Kleinhirn. Die Metastasen im Gehirn verursachten wie so oft bei primären Lungen- und Bronchialcarcinomen die ersten klinischen Erscheinungen. Es ist im Schrifttum schon des öfteren darauf hingewiesen worden, daß das Krankheitsbild eine Hirngeschwulst bot und erst am Sektionstisch als primäres Lungencarcinom entdeckt wurde.

So hat besonders *Brunner* in einer Statistik auf die Häufigkeit von Gehirnmetastasen bei primären Lungentumor hingewiesen. Er untersuchte ein Material von 12 125 Sektionen und fand, daß unter 74 Gehirnmetastasen, 28 von einem primären Lungentumor ausgingen, also 37,8%. Bei 28 Fällen von primärem Lungentumor machten 21 cerebrale Symptome, was einer Prozentzahl von 75 gleichkommt. Daß die Metastasen eines primären Lungentumors das Gehirn als Lieblingssitz wählen, ist erklärlich; denn Gehirn und Lungen gehören zu den sauerstoffreichsten Organen des Körpers und man kann sagen, daß hier gleiche Wachstumsbedingungen für die embolisierten und haftengebliebenen Carcinomzellen bestehen. Die fast in 90% der Fälle bestehende Metastasierung des primären Lungenkrebses in die benachbarten Lymphdrüsen war auch in unserem Falle vorhanden. Von anderen Lieblingssitzen der Metastasen wie Nebennieren, Skelettsystem usw. konnte in unserem Falle nichts gefunden werden. Die Kachexie, die bei vielen malignen Neubildungen sehr oft ein typischer Befund ist, kann man bei primären Lungen-

krebsen, insbesondere bei Alveolarkrebsen nicht feststellen. So war auch in unserem Falle der Ernährungs- und Kräftezustand der Patientin als völlig ausreichend zu bezeichnen. Seit langem besteht die Streitfrage, ob es überhaupt ein vom Alveolarepithel ausgehendes Lungencarcinom gibt. *Busch, Hirschfeld, Ebstein, Chiari* bezweifeln es. *Päßler* hält es für möglich. Besonders unter dem Einfluß der Lehre vom retikulo-endothelialem System bildete sich eine histiocytäre Theorie über das Alveolarepithel aus. *Maximow, Lang, Policard, Fried u. a.* behaupten, daß die kernhaltigen Alveolarepithelien keine Epithelien, sondern histiocytäre Septumzellen seien. Einige Autoren wie *Policard, Rose* gehen sogar soweit, die Existenz einer epithelialen Bedeckung überhaupt in Abrede zu stellen. Demgegenüber steht die epitheliale Theorie, zu der sich die überwiegende Mehrzahl der Autoren, wie *Virchow, Rokitansky, Knauf, Seemann* u. a. bekennen. Sie stützt sich hauptsächlich auf die von *Eberth-Elenz-Kölliker* aufgestellte Theorie, welche folgendes besagt:

Das Lungenepithel besteht aus 2 Bestandteilen

1. Aus kleineren in den Nischen des Kapillarnetzes sitzenden kernhaltigen Alveolarepithelien.
2. Aus großen dazwischenliegenden d. h. die Kapillarschlingen bedeckenden sog. kernlosen Platten.

Beide Schichten zusammen bilden eine kontinuierliche Schicht des spezifischen *„respiratorischen Epithels"*.

Seemann unterzog diese Theorie einer Revision. Er bewies durch bronchogene Versilberung, intravaskuläre Farbstoffinjektionen, Gitterfaserstudien und embryogenetischen Untersuchungen das Vorhandensein einer Schicht diskontinuierlich gelagerter alveolarepithelialer Zellen. Es gibt 2 Zellsysteme:

1. Axiale im Innern der Alveolarepithelien gelegene mesenchymale
2. intraalveoläre epitheliale, die durch die Alveolarmembran scharf von einander isoliert sind.

Seemann rief durch entzündliche Reizung mittels intratrachealer Einführung von Staphylokokken bei Tauben und Hühnern deutliche Bilder einer Alveolarhyperplasie hervor. Man sieht diese Bilder in besonders ausgeprägter Form bei sog. spezifischen Pneumonien des Kindesalters, wie Masern- und Keuchhustenpneumonien. Hiebei

kommt es zu vorwiegend dequamativ-katharrhalischen Zuständen der Alveolen und zur ausgesprochenen Wucherung der Alveolarepithelien. Auch andere Autoren wie *Guiyesse-Pellisier* haben alle Stadien der alveolarepithelialen Wucherung beobachten können. *Seemann* schreibt dazu: „Alle diese Proliferationserscheinungen der Alveolarepithelien führen zu so klaren und eindeutigen Bildern, daß es eigentlich gar nicht zu verstehen ist, wie man heutzutage so oft vom Fehlen der epithelialen Alveolenauskleidung reden darf." *B. Fischer* stellte Versuche an über metaplastische Umbildungen und Wucherungen nach intravenöser Einbringung verschiedener toxischer Substanzen, wobei er eine ganz eindeutige Umwandlung des Bronchial- und insbesondere des Alveolarepithels zu Zylinderepithel sah. *Schabad* traf bei seinen Versuchen an Teermäusen auf pneumonische Herde, in welchen die Zellen des Alveolarepithels deutlich vergrößert und gequollen waren. An Meerschweinchen konnte *Seemann* bei einer künstlich durch Pneumokokken hervorgerufenen Pneumonie dicht unter der Pleura deutliche Hyperplasien der vakuolisierten Zellreihen sehen. *Seemann* schreibt am Schluß seiner Betrachtungen: „Es ist mir vollkommen rätselhaft, wie man bei Kenntnis solcher Bilder noch an der Existenz der Alveolarepithelien zweifeln kann."

Die alveoläre Epithelauskleidung dürfte hienach sichergestellt sein.

Weiterhin ist die Frage zu entscheiden, welches Epithel der Lunge für das hier vorliegende Carcinom als Ausgangspunkt in Betracht kommt. Die multizentrische Entstehungsweise soll später besprochen werden. Zunächst sei auf die 3 möglichen Entstehungsorte dieses Lungenkrebses hingewiesen. Der Krebs kann ausgehen von dem Epithel der Bronchialschleimdrüsen. In unserem Falle zeigen diese jedoch keinerlei Veränderungen an ihrem Epithel. Wenn die Krebszelle Schleimproduktion und Verschleimung zeigt, so bedeutet dies keineswegs eine Entstehung des Carcinoms aus den Bronchialschleimdrüsen. *Eismayer* führt in einem von ihm bearbeiteten Fall aus, daß die Schleimproduktion, von der des echten sezernierenden Epithels verschieden sei, vielmehr eine Art von Degeneration darstelle. Als weiterer Entstehungsort muß man das Epithel der Bronchien und zwar der Bronchiolen in Betracht ziehen. Dafür würde in erster Linie sprechen, daß die Carcinomzellen, die an Stelle des Alveolarepithels getreten sind, zylindrische Form angenommen haben. Jedoch

tragen diese neuen Zellarten keine Flimmerhaare, sind bedeutend größer und unregelmäßiger gebaut, sind protoplasmaarm und haben sehr große kolbig aufgetriebene Kerne. Auch finden wir Übergänge von zylindrischem zu kubischem Epithel und schließlich zu fast platten Epithelien, wobei die Kerne die zuerst kolbige Form hatten allmählich runde und dann schließlich platte Formen annahmen. In unserem Falle war an den größeren und kleineren Bronchien kein pathologischer Befund zu erheben. Ihr Epithel war größtenteils gut erhalten und an Zellgröße und Gestalt, Struktur des Kernes keine Veränderung nachweisbar. In histologischen Schnitten fand ich mehrmals die Wandung des Bronchus vom Krebs infiltriert, die Knorpel waren zerstört. Aber dieses Befallensein des Bronchus von der Geschwulst war mit größter Wahrscheinlichkeit erst sekundär erfolgt, man konnte erkennen, wie Carcinomzellzüge von außen her wuchernd in die Bronchialwand eindringen, sie durchsetzen und dann in das Innere des Bronchus vordringen. Daß die hier vorliegenden neuen Zellarten größtenteils Zylinderzellen darstellen, darf man absolut nicht beweisend für eine Genese des Carcinoms aus dem Bronchialdeckelepithel ansehen. *B. Fischer* kam auf Grund experimenteller Untersuchungen über metaplastische Vorgänge, Umwandlungen und Wucherungen nach intravenöser Einbringung verschiedener toxischer Substanzen zu nachstehender Folgerung: „Aber wir sehen, daß zugleich mit der Wucherung des Bronchialepithels eine sehr starke Wucherung des Epithels der sämtlichen umliegenden Alveolen einsetzt, auch sie bilden vielschichtiges Zylinderepithel, das sich gar nicht mehr von dem wuchernden Bronchialepithel unterscheidet und deshalb müssen wir annehmen, daß sich beide Epithelarten an der Auskleidung der Lufthöhlen, ihrer Buchten und Spalten beteiligen. Da das Alveolarepithel genetisch ja gleichen Ursprungs ist, wie das Bronchialepithel, so ist seine Fähigkeit durch Metaplasie in Zylinderepithel umzuwandeln begreiflich." Wenn es sich in unserem Falle um ein vom Bronchialepithel ausgehendes Carcinom handeln würde, so müßte viel häufiger das Epithel der kleinen Bronchien krebsig verändert sein. Dann könnte man sich vorstellen, daß die Geschwulst nicht nur peripherwärts; sondern sich auch hiluswärts ausbreitet, dann vielleicht auch im Lumen der Bronchien fortschreitet. Die zahlreichen solitären alveolären Krebsknötchen gerade in Pleuranähe, welche untereinander scheinbar nicht im Zusammenhang stehen, könnte gegen eine bronchiale Genese verwertet werden.

Gegen die bronchiale Genese könnte weiter die Beobachtung herangezogen werden, daß die kleineren und kleinsten Bronchien durch die carcinomatös infiltrierten Alveolarbezirke hindurchziehen ohne daß an ihnen irgend eine Veränderung des Epithels festzustellen wäre. Es ist bei der Morphologie und den Beziehungen zum Wachstumsort unwahrscheinlich, daß aus dem Epithel der bronchialen Schleimdrüsen oder aus dem Bronchialdeckelepithel der Krebs hervorgegangen ist. Die Entstehung des Krebses aus dem Alveolarepithel selbst ist zu erörtern. In dem histologischen Befund ist dargelegt, daß sich die Gewächsbildungen in erster Linie am Alveolarepithel abspielen. Wir müssen aber auch dann annehmen, daß ein derartiger alveolärer Lungentumor multizentrisch entsteht, was allerdings von den meisten Autoren abgelehnt wird. In unserem Falle war auffallend, daß sämtliche Lungenlappen diffus in ziemlicher Regelmäßigkeit geschwulstmäßig infiltriert waren, wobei in den Randpartien, in Pleuranähe die kleinen immer einzelstehenden Geschwulstknoten etwas dichter gesät waren. Wir vermissen im ganzen Lungengewebe einen Herd, der nach seinem geweblichen Verhalten als der Ausgangspunkt für den Krebs angenommen werden könnte.

Zunächst möchte ich die von *Schabad* bei Mäusen teils durch Teerpinselungen, teils aber auch spontan entstandenen primären Lungenkrebse besprechen. *Schabad* gelang es experimentell durch einen cancerogenen Faktor primäre Lungencarcinome zu erzeugen. Der primär geschwulstbildende Herd bezog sich von vorneherein auf ein ganzes Organ oder Organsystem. Es scheint demnach die Möglichkeit gegeben, in solchen Fällen die Entstehung der Geschwülste und Bildung von Tumorzellen im mikroskopischen Bild zu verfolgen. Er fand dabei daß primäre Lungengeschwülste nur bei Individuen auftreten, die eine Disposition dafür haben. Bei den Versuchen traten auch ohne Teerpinselungen spontane multiple Lungengeschwülste auf, wobei es nicht gelang, die Entstehung der neugebildeten Geschwülste vom Bronchialepithel abzuleiten oder zu beweisen; man mußte alle diese Geschwülste als aus dem Alveolarepithel entstanden bezeichnen. *Schabad* untersuchte insgesamt 112 Fälle, bei welchen in 22 Fällen von Teermäusen 14 primäre multiple Lungengeschwülste entdeckt wurden. In 2 Fällen konnte man mit Sicherheit die Entstehung der Geschwulst aus dem Epithel der großen Bron-

chien annehmen, wobei der allmähliche Übergang des Epithels der Schleimhaut in das der Geschwulst verfolgt werden konnte. In der Mehrzahl war die Entstehung der Geschwülste auf das Alveolarepithel zurückzuführen. Schabad gelang es so durch Teerung der Mäusehaut eine gewisse Disposition für primäre Lungengeschwülste bei Mäusen zu schaffen oder die in ihnen wohnende bereits vorhandene Disposition auszulösen. Aber auch ohne den Teer als cancerogenen Faktor traten in 3 Fällen multiple primäre Carcinombildungen der Lungen auf. Der makroskopische Befund zeigte das Aussehen von grünlich-weißlichen, halbdurchscheinenden, meist runden Knötchen, die diffus und multipel verteilt häufig in Pleuranähe auftraten. Die an vielen Stellen gleichzeitige Entstehung des Krebses wird für das Alveolarcarcinom dadurch wahrscheinlicher gemacht. Die aus dem Alveolarepithel entstandenen Geschwülste können bis zu den Bronchien heranwuchern, sie sogar durchwuchern, bedeuten diese Vorgänge keineswegs Beweise für eine Entstehung aus dem Bronchialepithel. Besonders das solitäre Vorkommen von Geschwulstknötchen in Pleuranähe kann man als einen Beweis für die Entstehung aus multiplen Herden gelten lassen. Die aus dem Alveolarepithel hervorgegangenen Geschwülste können auf dem Boden vorausgegangener vielleicht chronisch entzündlicher Veränderungen auftreten, häufiger kann man bei ihnen jedoch keinen direkten Zusammenhang mit pneumonischen Prozessen feststellen. Es dränge sich deshalb die Behauptung auf, daß primäre Lungengeschwülste vorwiegend im Alveolarepithel augenscheinlich infolge Störung seiner geweblichen Funktionen auftreten. *Schabad* kommt zu dem Ergebnis, daß der cancerogene Faktor auf der seiner unmittelbaren Wirkung nicht unterworfenen Stelle in den inneren Organen, wie den Lungen, Geschwülste hervorruft; aber auch ohne den cancerogenen Faktor entstanden spontan bei Mäusen multizentrische diffuse Alveolarcarcinome.

Auch bei den Alveolarcarcinomen beim Menschen gibt es Fälle, bei welchen man nach *W. Fischer* annehmen muß, daß der Krebs an verschiedenen Stellen zugleich in der Lunge entsteht. In unserer Beobachtung möchte ich auf Grund des makroskopischen und vor allem mikroskopischen Befundes an eine multizentrische Entstehungsweise des Tumors denken. Auch möchte ich annehmen, daß das ganze Organ von vorneherein, die Oberfläche der Lungenendbläschen für die

Krebsentstehung in Frage kommt und daß die Geschwulst an vielen Stellen zugleich entstanden ist. *B. Fischer* meint, daß ein anzunehmender primär geschwulstbildender Herd als Einzelherd, von dem die Geschwulst ausgeht, nicht makroskopisch klein sein müßte; sondern er kann sich als Geschwulstherd auf ein ganzes Organ oder Organsystem beziehen, wie er an einem primären Angioendotheliom der Leber bewiesen zu haben glaubt. *Ribbert* nahm bekanntlich an, daß der primär geschwulstbildende Herd sehr klein sein kann, von dem aus sich die Geschwulst *„aus sich heraus"* verbreitet und in die Umgebung hineinwächst.

Schmincke hat auf einer Tagung der südwestdeutschen Pathologen 1923 in Mannheim den Begriff der *„Holoblastosen"* geprägt, worunter er die Fälle versteht, bei denen sich von vorneherein der Primärgeschwulstbildungsherd auf ein ganzes Organ bezieht.

Wir glauben also einen jener seltenen Lungentumoren vor uns zu haben, wie sie *Briese, Gödel, Schmincke* u. a. beschrieben haben und als *„diffuses multizentrisch entstandenes Alveolarcarcinom"* ansprechen.

Ich möchte nun etwas näher auf die Entstehungsweise dieses Tumors der Lunge eingehen. Nach *B. Fischer-Wasels* kennen wir bis heute 2 Wege, auf denen es zur Entwicklung von bösartigen Geschwülsten in der Lunge kommt. Der eine Faktor ist die chronische Regeneration, der andere die angeborene Mißbildung. Der erste Faktor, die chronische Regeneration, spielt sicher bei den meisten primären Lungencarcinomen eine entscheidende Rolle. Man kann sich vorstellen, daß es auf Grund eines dauernden adäquaten Reizes allmählich zu einer Metaplasie der Epithelien der Lunge kommt und bei Weiterbestehen dieses Reizes schließlich zu einer blastomatösen Entartung und damit zum Carcinom kommen kann. Denn, daß echte Epithelmetaplasien in der Lunge vorkommen, ist mehrfach in der Literatur bewiesen. So hat *Gunkel* an Alveolen deutliche Metaplasien beobachtet. Er meint ebenfalls, daß diese metaplastische Umwandlung des Alveolarepithels ein Regenerationsvorgang sei. Das regenerierte Epithel war meist ein hohes oft mehrschichtiges Zylinderepithel. Oft ging das vielfach hohe Zylinderepithel der Bronchien in die Alveolen über. *Gunkel* sieht die Bedeutung derartiger metaplastischer Vorgänge bei der Epithelregeneration und ihre enge Beziehung zur Gewächsbildung. Denn bei diesen Vorgängen wuchern

unreife Zellen unter chronischem Reiz und differenzieren sich zu atypischen Zellen. *Sigmund* ist auf Grund eigener Untersuchungen an Lungen bei Masern-, Keuchhusten- und Influenzapneumonien zu dem Ergebnis gekommen, daß eine echte Epithelmetaplasie in den Lungen vorkommt, die bei Fortfall des Reizes wieder durch normales Gewebe ersetzt wurde, bei Fortbestehen des Reizes durch starken Wucherungsvorgang zur Geschwulstbildung führen kann. Doch sei die Epithelmetaplasie keine Voraussetzung zur Geschwulstbildung, sondern ein begünstigender Faktor. *Teutschländer* studierte an einer epidemischen Rattenpneumonie die Epithelmetaplasien und hält ein Vorkommen einer echten Epithelmetaplasie am Bronchialepithel für erwiesen: „Was wir hier für das Bronchialepithel angenommen haben, können wir verallgemeinern; denn die bisher bekannten Epithelmetaplasien zeigen meist eine prosaplastische Richtung." Er sieht in der Epithelmetaplasie keinen einfachen Anpassungsvorgang, sondern die durch adäquate Reizung ausgelöste Äußerung eines bei der Ontogenese nicht befriedigten, gehemmten, aber doch potentiell vorhandenen Entwicklungssystems. Es könnten aber auch Metaplasien auftreten auf Grund dysontogenetischer Bildungen im späteren Leben. „Mißbildung kann also, muß aber nicht bei der Epithelmetaplasie vorhanden sein." Damit leiten wir zugleich auf den 2. Faktor der angeborenen Mißbildung über. Im histologischen Bild haben wir in unserem Falle keine morphologisch faßbare Fehlbildung des Lungengewebes festgestellt. Ich glaube, daß dann vielleicht dem gesamten Alveolarepithel eine gewisse Anlage zur Geschwulstbildung innewohnt, die unter gegebenen Umständen früher oder später zu sichtbarer Entwicklung kommt. Zu jeder bösartigen Geschwulst gehören ja mindestens 2 Faktoren:

1. Die Entstehung eines Gewächses aus einem lokalen Faktor,
2. die dazu notwendige allgemeine Geschwulstdisposition.

Der lokale Faktor ist in unserem Falle nicht faßbar. Wir wissen leider nicht, ob ein chronischer Bronchialkatarrh usw. vorausgegangen war. Tuberkulose bestand nicht, wenn die Patientin auch 6 Jahre in einem Lungensanatorium als Köchin beschäftigt war. Eine spezifische Disposition für die Lungen ist für uns nicht faßbar. *B. Fischer* glaubt, daß die allgemeine Geschwulstdisposition, die Krebsbereitschaft des Körpers, für die einzelnen Krebsformen oder Organkrebse eine verschiedene ist, vielleicht sogar eine spezifizierte ist. Der Einfluß

des embryonalen Gesamtorganismus auf die Bildung jeder Organanlage ist sicher für jede Organbildung und in den verschiedenen Stufen verschieden. *B. Fischer* schreibt: „So müssen wir uns auch offenbar vorstellen, daß für jede Tumorform, vor allem auch vielleicht für die verschiedenen Organtumoren die allgemeine Geschwulstdisposition eine verschiedene ist."

In der Literatur finden wir eine Reihe ähnlicher Fälle beschrieben.

So teilt *Gödel* einen Fall mit, bei dem die Lungen ebenfalls diffus geschwulstmäßig infiltriert waren. Es handelte sich um einen 20-jährigen Mann. Histologisch war anstatt des Alveolarepithels eine Schicht von einreihigen kubischen, teils zylindrischem Epithels getreten. Diese Wandschicht zeigte ausgesprochene Proliferationstendenzen. *Gödel* rechnet diesen Fall mit *Schmincke* zu den Holoblastosen. In solchen Fällen ginge die Geschwulst vom Alveolarepithel aus. Auffallend nennt er besonders, daß bei einem Alter von 20 Jahren beide Lungen in toto von den Geschwulstmassen und zwar gleichzeitig und auf weite Strecken mit einem Male von der krebsigen Wucherung ihrer Alveolarepithelien ergriffen sind. Er nimmt auch eine lymphogene Ausbreitung der Geschwulst als sicher an. Ein Primärherd wurde ebenfalls nicht gefunden und man könne hier auf gar keinen Fall von einer Ausbreitung der Geschwulst „aus sich heraus" reden im Sinne von Ribbert. Man müßte vielmehr annehmen, daß entweder multipel acinös-lobäre in beiden Lungen verstreute Geschwulstkeimanlagen vorhanden waren, oder daß das System der Alveolarepithelien beider Lungen von vorneherein zur geschwulstmäßigen Wucherung befähigt war und daß so der primär geschwulstbildende Bezirk sich auf beide Lungen in toto bezieht.

Auch in *Kretschmers* Fall war auch die diffuse Geschwulstausbreitung in kleinen Herden nach Art der pneumonischen Infiltration vorhanden. Auch das histologische Bild zeigte große Ähnlichkeit mit dem Unsrigen. Es handelte sich um eine 44jährige Frau. *Kretschmer* kommt zu dem Resultat eines primären Alveolarcarcinoms mit papillärem Bau, das durch eine aktive Proliferation des Alveolarepithels bzw. der Bronchioli respiratorii in multiplen Herden auftrat.

Helly erwähnt noch einen weiteren Fall, den er „adenomähnlichen Tumor" nennt. Es zeigte sich dabei kein papilläres Wachstum, auch waren die Lymph- und Blutbahnen frei von Carcinom geblieben. Es fanden sich auch keinerlei Metastasen. Der makro-

und mikroskopische Befund der 43jährigen Patientin ähnelt fast völlig dem unseren. Als Entstehungsursache des Carcinoms gibt *Helly* das kubische Epithel am Beginn des Infundibulums bei Übergang der Bronchioli respiratorii in das Alveolarepithel an.

Knierim beschreibt ein Bild, bei dem die Lungen ebenfalls diffus krebsig nach Art einer Pneumonie infiltriert waren. In frischem Zustande ließ sich reichlich Schleim abstreifen. Der Luftgehalt der ganzen Lungen war äußerst gering. Geschwulstmetastasen fanden sich in den Lymphdrüsen des rechten Hilus, den retroperitonealen und den perigastrischen. Histologisch bestanden deutlich 2 verschiedene Bauarten nebeneinander, die einen sind Zylinderzellen mit deutlichem alveolären Charakter, die anderen unregelmäßige polygonale Zellen, die mehr zu soliden Komplexen angeordnet sind. Die größeren Bronchien zeigten keinerlei Veränderungen, die kleineren und kleinsten Bronchien waren wie die Alveolen mit großen Geschwulstzellen angefüllt, zwischen denen Haufen von normalen desquamierten Bronchialepithelien lagerten. Als Ausgangspunkt für den Tumor nimmt *Knierim* ebenfalls das Epithel der Bronchioli respiratorii und das der Alveolen an. Von einem multizentrischen Wachstum wird nichts erwähnt.

Daß die kleineren und kleinsten Bronchien mit Carcinomzellen angefüllt sind, ist sicher erst eine sekundäre Folge, indem die Carcinomzellen in die Bronchien eingebrochen sind; denn man fand ja auch vielfach zwischen den Carcinomzellen in den Bronchien normale desquamierte Bronchialepithelzellhaufen. Auch hier war die Ausbreitung auf dem Lymphweg durch das zahlreiche Vorkommen von Krebszellen in den Lymphbahnen und aus den Metastasen in den benachbarten Lymphknoten sichergestellt.

Einen weiteren Fall, der in diese Gruppe gehört, beschreibt *Briese*. Es handelt sich um einen 49jährigen Mann. Das Bindegewebe war an dem Prozeß nicht beteiligt. An Stelle des Alveolarepithels waren hohe nicht flimmernde Zylinderzellen. Besonders in frisch erkrankten Partien sieht man Übergänge von normalen zu kubischen und schließlich zu zylindrischen Zellen. In älteren Teilen sind die Geschwulstherde teilweise konfluiert und es zeigen sich papilläre Wucherungen. Die Bronchien zeigen keine Veränderungen. Hie und da ist das Carcinom sekundär in einem Bronchus eingebrochen. Wegen der starken Schleimproduktion nennt Briese dieses Bild ein

„*Adenocarcinoma gelatinosum*". Briese lehnt es ab von einem einseitigen Primärtumor zu sprechen. Bindegewebe, Lymphbahnen und Blutgefäße fand er an dem neoplastischen Prozeß nicht beteiligt. Weiter könne man aber auch nicht von einer Kontaktausbreitung sprechen. Briese gibt 2 mögliche Arten der Entstehung für diesen Tumor an:

1. Eine Anlage des gesamten Alveolarepithels zur Carcinombildung (unizentrisches Wachstum).
2. Eine lobulär multizentrische Anlage von Primärtumoren.

Schließlich hat *Weißmann* noch 2 weitere Fälle beschrieben. Es handelte sich um einen 63jährigen Mann und eine 65jährige Frau. Beide zeigten makro- und mikroskopisch fast dasselbe Bild. Bei beiden waren die gesamten Lungenlappen durchsetzt von zahlreichen in ihrer Größe sehr wechselnden Herden. Im ersten Fall zeigte sich keine Schleimproduktion. Die Pleura war wenig beteiligt. Nur in den Bifurkations- und Bronchiallymphdrüsen fanden sich Metastasen, die sowohl alveolär, wie auch in soliden Haufen wuchsen. Histologisch war an Stelle des Alveolarepithels einschichtiges kubisches teils zylindrisches Epithel getreten. Auch fanden sich zahlreiche papilläre Wucherungen, in denen das sonst einschichtige Carcinomepithel mehrschichtig ins Alveolarlumen hineinragt. Besonders im ersten Fall waren die elastischen Fasern stark gewuchert. Gleich in unserem Falle durchzogen unveränderte kleine Bronchien die vom Carcinom befallenen Alveolarbezirke. Dazwischen fanden sich wieder anscheinend vom Carcinom völlig verschont gebliebene Bezirke von Alveolen. *Weißmann* kommt zu dem Ergebnis, daß das doppelseitige diffuse Lungencarcinom aus einer embroyonalen Fehlanlage des Alveolarepithels entsteht, die beim Vorhandensein einer entsprechenden Allgemeindisposition, die hiebei familiär bedingt sein kann, eines Tages innerhalb kurzer Zeit zu einer Umwandlung des Alveolarepithels in Carcinomgewebe führt. Dem Carcinom schreibt er als Charakteristikum die relativ geringe Metastasenbildung zu. Diese Ansicht kann ich nicht teilen; denn ich fand ausgedehnte Metastasenbildungen in den benachbarten Lymphdrüsen, in der Leber und besonders in Groß- und Kleinhirn. Allerdings kann man behaupten, daß die Metastasierung relativ langsam von statten ging; denn angenommen das Carcinom sei bei den ersten Beschwerden, also im Juni 1937 entstanden, so verfloß doch ein Zeitraum von etwa viereinhalb Monaten,

ehe die Kopfschmerzen und damit die Gehirnmetastasen auftraten. Auch die Umwandlung des Alveolarepithels in Carcinomgewebe kann in unserem Falle nicht in kurzer Zeit stattgefunden haben; denn den ersten Beschwerden seitens der Patientin nach zu schließen müssen die ersten Anfänge der Bildung des Carcinoms mindestens auf ein halbes Jahr vor dem Tode verlegt werden. Auch andere ähnliche Fälle berichten von einer Krankheitsdauer bis zu einem Jahr.

Wenn wir die bisher beschriebenen Fälle einem Vergleich mit den unsrigen unterziehen, so besteht sowohl im makroskopischen wie auch im mikroskopischen Bild weitgehende Übereinstimmung. Auch wird überall eine reichliche Schleimproduktion erwähnt, eine Ausnahme bildet hievon der erste Fall *Weißmanns*. Meist waren die Bronchien von der Geschwulstinfiltration verschont geblieben und wenn dies nicht der Fall war, so erst sekundär und nach längerem Bestehen des Carcinoms. Mit Ausnahme von *Helly's* Fall wurden immer papilläre Tumorwucherungen festgestellt. Bei *Helly* waren auch die Lymphbahnen als einzige nicht beteiligt. Metastasen wurden meist in den benachbarten Lymphdrüsen gefunden; jedoch waren sie nirgends so ausgeprägt wie bei uns. Sämtliche Autoren sind sich mit Ausnahme *Helly's* darin einig, als für den Entstehungs- und Ausgangsort des Carcinoms das Epithel der Alveolen verantwortlich machen zu müssen und auch die meisten nehmen eine Geschwulstanlage im Alveolarepithel an.

Nun gibt es aber auch Autoren, die ein primäres Entstehen eines Carcinoms aus dem Alveolarepithel ablehnen, so vor allem der Amerikaner *Fried*, für den die Auskleidung der Alveolen gar nicht epithelial sondern mesenchymal ist und infolgedessen von diesen Zellen, den *„Makrophagen"*, auch kein Carcinom ausgehen könne. Diese Ansicht kann man wohl als nicht mehr vertretbar ansehen da, wie ich oben erwähnt habe, die epitheliale Natur der Alveolen heute zur Genüge erwiesen ist.

Weiter teilt *Eismayer* einen Fall mit, den er als „primäres Gallertcarcinom der Lungen" bezeichnet. Es war dabei besonders reichlich Schleim vorhanden. *Eismayer* kann sich weder für einen Ausgangspunkt des Carcinoms vom Alveolarepithel noch von Bronchialepithel entscheiden. Die kleinen Bronchien waren von der Geschwulst infiltriert und ließen nach seiner Meinung sowohl primäre, wie auch sekundäre Ansiedlung zu. Er glaubt sein Bild von einem einzigen

Primärtumor aus erklären zu können, da es in der Lunge viele Verbreitungswege für ein Carcinom gäbe, so eine Verbreitung „*per continuitatem*", indem das Carcinom wie ein Rasen von den Alveolen in die Bronchiolen und schließlich Bronchien wächst und dann wieder retrograd in die Alveolen. Diese Verbreitungsmöglichkeit ist unserem mikroskopischen Bild nach auszuschließen; denn man sieht wie die Bronchien unverändert an ihrem Epithel durch das carcinomatöse Gebiet hindurchziehen. Auch wäre kein Grund vorhanden, daß das Carcinom bei den kleinsten Bronchien Halt machen würde und sich nicht weiter hiluswärts ausbreiten sollte. Auch der andere Verbreitungsweg auf dem Luftwege, indem losgelöste Carcinomzellen aus den Alveolen aspiriert in die Bronchien gelangen und dann bei der Inspiration wieder in andere Alveolarbezirke gelangen ist unwahrscheinlich. Denn *Eismayer* schreibt solchen Neoplasmen eine große Transplantationsfähigkeit zu und es wäre gar nicht einzusehen, warum die übrigen Bronchien, die Trachea und schließlich auch der Kehlkopf von solchen „*Implantationsmetastasen*" verschont geblieben sind. Eismayer nennt das Auffinden einer vom Tumor befallenen Alveole im freien Gewebe einen Beweis für diese Ausbreitungsmöglichkeit. Ich sehe in diesen solitären Geschwulstherden gerade einen Beweis für die multizentrische Entstehungsweise des Tumors. Die Verbreitung der Geschwulst auf dem Blut- und Lymphwege ist nicht zu bestreiten. Aber ich glaube kaum, daß auf diesem einzigen Wege ein derartig multiples Tumorbild entstehen kann. *Eismayer* nimmt ein Carcinom, ausgehend von den Alveolen, bis heute noch nicht bewiesen an. Ein lobulärmultizentrisches Wachstum wird von ihm abgelehnt.

Ribbert meint in seinem Fall, daß es unmöglich sei, aus dem fortgeschrittenen Carcinom etwas über seine Genese zu eruieren. Er meint, daß die Tumorzellen aus dem durch Metaplasie umgewandelten Alveolarepithel hervorgegangen sein könnten. Auch liege eine Genese aus dem Bronchialepithel nahe wegen der zylindrischen Form der Tumorzellen, aber in seinem Falle war dieses mit Sicherheit erst sekundär verändert.

Oberndorfer hat zur Erörterung gestellt, ob nicht das Alveolarcarcinom vielleicht eine Folge der Grippepneumonie sein könnte. Er fand bei einem unter der Diagnose „*Sepsis*" zur Sektion gekommenen 21jährigen Mann in den hämorrhagisch-pneumonischen

Lungen zahlreiche hirsekorn- bis stecknadelkopfgroße Herde, in denen man histologisch eine ausgesprochene Metaplasie des Alveolarepithels sah. Er nennt diese Veränderungen „eine an verschiedenen Stellen beider Lungen gleichzeitig und akut auftretende Mutuation des Alveolarepithels mit blastomatöser Tendenz" und führt sie auf die septisch-hämorrhagische Pneumonie als Ursache zurück.

Auch *Berblinger* u. a. bringen die plötzliche Vermehrung der Lungencarcinome mit der großen Grippeepidemie der Jahre 1918 bis 20 in ursächlichen Zusammenhang. *Siegmund, Schmidtmann* u. a. beschrieben das Vorkommen von Epithelmetaplasien als Folge der Grippe. *Teutschländer* hält derartige Epithelmetaplasien für präcarcinomatös. Fried spricht sogar die chronische Entzündung bereits als präcarcinomatös an. Ich glaube, es steht außer Zweifel, daß derartige Epithelmetaplasien einen Boden für eine Krebsbildung schaffen können, wobei man aber nicht sagen kann, daß sich aus einer Metaplasie unbedingt ein Krebs entwickeln muß.

Zusammenfassung.

1. *Beschrieben wird die Beobachtung eines primären Lungenkrebses, eines primären Alveolarcarcinoms.*

2. *Im ganzen Lungengewebe wird ein Herd vermißt, der seinem geweblichen Verhalten nach als Ausgangspunkt für den Krebs angenommen werden könnte. Die diffuse herdförmige Ausbreitung des Krebses über beide Lungen regelmäßig verteilt, besonders die pleuranahen einzelnen, scheinbar in keinem Zusammenhang stehenden Herdbildungen und der sich rein am Alveolarepithel abspielende Prozeß der Geschwulstbildung, lassen eine multizentrische Entstehungsweise als wahrscheinlich annehmen.*

3. *Die Pleura zeigt bei dieser Art von Krebs wenig oder unbedeutende Beteiligung. Dem Krebs wohnt eine geringe Neigung zur Metastasenbildung inne und wenn es zu ausgedehnterer Metastasierung kommt, dann erst nach einer relativ langen Zeit. Die oft den Carcinomen typische Geschwulstkachexie fehlt hiebei meist. Eine Ausbreitung der Geschwulst auf dem Blut- und Lymphweg muß man als sicher annehmen.*

4. *Der Krebs tritt in allen Altersstufen auf und ist nicht an das sonst übliche Krebsalter gebunden. Der jüngste bisher beschriebene Fall betraf ein Alter von 20, der älteste ein Alter von 65 Jahren. Auch macht der Krebs keinen Unterschied zwischen beiden Geschlechtern. Die causale Genese dieses Krebses ist eben noch so in Dunkelheit gehüllt, wie die des Krebses überhaupt.*

5. *Formale Genese. Eine Geschwulstdisposition ist morphologisch nicht faßbar. Wir müssen deshalb eine Geschwulstanlage des ganzen Alveolarepithels annehmen, die dabei ererbt oder erworben sein kann. Durch irgend eine endogen oder exogen bedingte auf die ganze Lunge, speziell vielleicht auf das zur Geschwulst disponierte Alveolarepithel gleichmäßig wirkende Noxe, kommt es zu einer Proliferation und Metaplasie des Alveolarepithels an vielen Stellen zugleich mit daran anschließender Umwandlung in Carcinomgewebe.*

Ich möchte nicht verfehlen an dieser Stelle Herrn Prof. *Dr. Ludwig Singer* für die freundliche Überlassung des Themas und des Materials meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Berblinger, Klin. Wschr. 1925, Nr. 19.
Briese, Frankf. Z. Path. 23, 48, 1920.
Brunner, Z. f. Neurol. u. Psych. 154, 1936.
Bufe, Inaug.-Diss. Rostock 1934.
Dosquet, Virchows Arch. 234, 481, 1921.
Eismayer, Z. Krebsforsch. 21, 203, 1924.
B. Fischer-Wasels, Frankf. Z. Path. 12, 1913.
B. Fischer-Wasels, Frankf. Z. Path. 27, 1922.
B. Fischer-Wasels, Frankf. Z. Path. 49, 145, 1936.
Fried, The primary carcinoma of the lungs, Arch., path. 8, 46, 1929.
Gödel, Frankf. Z. Path. 29, H. 3.
Gunkel, Virchows Arch. 266, 310, 1927.
Helly, Z. f. Heilkunde, 1907.
Hohmann, Erg. inn. Med., 35, 1929.
Knierim, Verh. dtsch. path. Ges. 407, 1909.
Kretschmer, Inaug.-Diss. Leipzig 1904.
Marchesani, Frankf. Z. Path. 30, 158, 1924.
Oberndorfer, Münch. med. Wschr. 1933, Nr. 18.
Oberndorfer, Virchows Arch. 275, 728, 1930.
Päßler, Virchows Arch. 145, 1896.
Peters, Inaug.-Diss. Kiel, 1932.
Ribbert, Münch. med. Wschr. 1896, Nr. 11.
Schabad, Z. Krebsforsch. 30, 24, 1929.
Schminke, Zbl. Path. 23, 1922.
Seemann, Beitr. path. Anat. 81, 1929.
Seemann, Histobiologie der Lungenalveole, 1931.
Siegmund, Virchows Arch., 236, 1922.
Teutschländer, Verh. dtsch. path. Ges. 1923.
Teutschländer, Zbl. Path. 1919.
Weißmann, Frankf. Z. Path. 47, 535, 1935.

Lebenslauf.

Am 24. Oktober 1911 wurde ich als Sohn der Kaufmannseheleute Karl und Elisabeth G r a b e r zu Regensburg geboren. Nach vollendeter Reifeprüfung am 21. März 1931 am Neuen Gymnasium zu Regensburg studierte ich an den Universitäten München, Heidelberg, Berlin und Erlangen Medizin. In Erlangen legte ich am 21. November 1936 das Staatsexamen ab. Nach Vollendung des praktischen Jahres zu München, erhielt ich am 1. Januar 1938 die Approbation.